

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 292 643  
A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88102189.3

(51) Int. Cl.4: C07C 177/00 , A61K 31/557

(22) Anmeldetag: 15.02.88

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert  
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

(30) Priorität: 16.02.87 DE 3704825

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
30.11.88 Patentblatt 88/48

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Frölich, Jürgen C., Prof. Dr. med.  
Röhrichweg 11  
D-3000 Hannover 71(DE)

Anmelder: Bippi, Herbert, Dipl.-Biol.  
Warburghof 10 B  
D-3000 Hannover 61(DE)

(72) Erfinder: Frölich, Jürgen C., Prof. Dr. med.  
Röhrichweg 11  
D-3000 Hannover 71(DE)  
Erfinder: Bippi, Herbert, Dipl.-Biol.  
Warburghof 10 B  
D-3000 Hannover 61(DE)

(74) Vertreter: Vossius & Partner  
Siebertstrasse 4 P.O. Box 86 07 67  
D-8000 München 86(DE)

(54) Prostaglandin E1-Derivate und Ihre therapeutische Anwendung.

(57) Beschrieben sind Prostaglandin E1-Derivate als pharmakologische Wirkstoffe und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel insbesondere zur transkutanen Anwendung.

EP 0 292 643 A1

BEST AVAILABLE COPY

AL

**"Prostaglandin E1-Derivate als pharmakologische Wirkstoffe und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel insbesondere zur transkutanen Anwendung"**

Die Erfindung betrifft Prostaglandin E1-Derivate (PGE1-Derivate) als pharmakologische Wirkstoffe und Arzneimittel -insbesondere zur transkutanen Applikation -, die ein PGE1-Derivat enthalten.

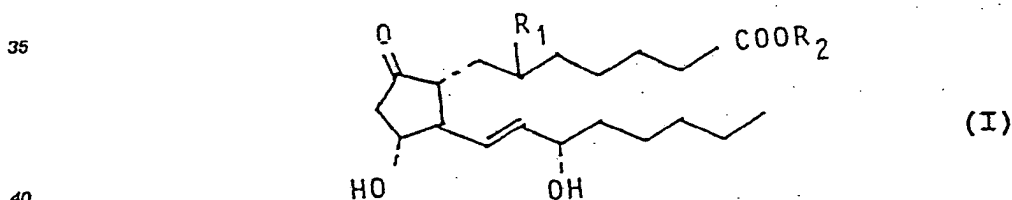
Aus der DE-A-27 53 986 und der entsprechenden US-A-4,205,178 sind 6-Keto-Prostaglandin-E1-Derivate, insbesondere der 6-Keto PGE1-Methylester bekannt. Für diese Verbindungen wird eine Reihe von biologischen und pharmakologischen Wirkungen beschrieben. In Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung werden verschiedene Applikationsarten genannt, wie orale, intravenöse, subkutane, intraarterielle, buccale, rektale oder intravaginale Gabe. Topische Anwendung wird im Zusammenhang mit Hautbeschädigungen oder Erkrankungen an oder nahe der Stelle der Verletzung oder Erkrankung beschrieben.

6-Keto-Prostaglandin E1-Derivate sind ferner in der DE-A-28 40 032 beschrieben, in der ebenfalls auf verschiedene pharmakologische Wirkungen und Darreichungsformen hingewiesen wird.

Prostaglandin E1 (PGE1) sowie 6-Ketoprostaglandin E1 (6-k-PGE1) kommen zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten in Frage. Dies sind u.a. periphere Verschlusskrankheit, Komplikationen bei Arteriosklerose wie Morbus Menière und Hörsturz, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, akuter ischämischer Schlaganfall, Impotentia coeundi, Asthma bronchiale, Haarwuchsstörungen, sowie Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen; vgl. H. Sinzinger und W. Rogatti, Prostaglandin E1 in Atherosclerosis Springer Verlag Berlin -Heidelberg - New York, 1986; A. Schrey, PGE1, Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit, Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf und Sohn, München, 1985. PGE1 wird in der Medizin für die Behandlung chronischer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium III und IV eingesetzt. Für diese Indikation ist eine intraarterielle bzw. intravenöse Infusion notwendig. Dies bedeutet eine erhebliche Einschränkung für die Anwendbarkeit von PGE1, da die Infusion für den Patienten belastend und mit einem gewissen Risiko arterieller Blutungen verknüpft ist. Beide Arten der Applikation (i.a. und i.v.) schließen eine ambulante Dauertherapie aus, die jedoch aufgrund der Erkrankungen angezeigt ist. Eine orale Anwendung von PGE1 ist regelmäßig problematisch, weil entweder die sehr niedrige Bioverfügbarkeit eine derartige Applikation verbietet, oder weil die typischen unerwünschten Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) wegen der hohen Konzentration bei oraler Verabreichung im Magen-Darm-Trakt prohibitiv sind.

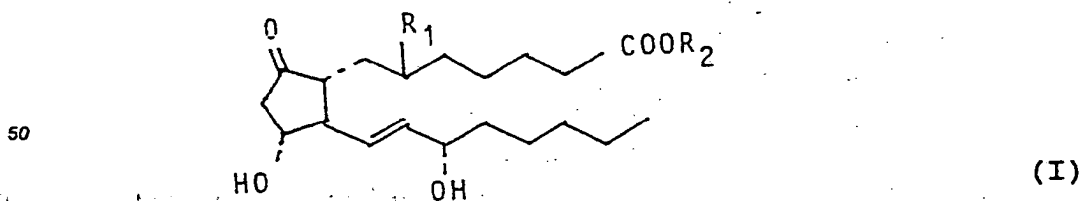
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, PGE1-Derivate als Arzneistoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Die PGE1-Derivate, die als pharmakologische Wirkstoffe insbesondere zur transkutanen Applikation entwickelt wurden, werden durch die Haut resorbiert und nach Resorption durch Hydrolasen in Prostaglandin E1 bzw 6-Keto-PGE1 sowie Alkohol gespalten. Die PGE1-Derivate erfüllen damit das "Pro-Drug"-Konzept und vermeiden die Nachteile von PGE1 und 6-Keto-PGE1 bei arterieller, intravenöser oder oraler Applikation.

Gegenstand der Erfindung sind somit Prostaglandin E1-Derivate der allgemeinen Formel I



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2</sub> einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest bedeutet, als pharmakologische Wirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Arzneimittel, enthaltend ein Prostaglandin E1-Derivat der allgemeinen Formel I. Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung von Prostaglandin E1-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom (PGE1) oder ein Carbonylsauerstoffatom (6-k-PGE1) bedeutet und R<sub>2</sub> einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest darstellt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur transkutanen Applikation.

Beispiele für Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl- und tert.-Butylgruppe.

5 Der bevorzugte Rest R<sub>2</sub> ist wegen der Ungiftigkeit der Spaltprodukte die Äthylgruppe.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden durch Veresterung von PGE1 bzw. 6-k-PGE1. Beispielsweise wird der Methyl- und Äthylester durch Umsetzung mit Diazomethan bzw. Diazoäthan hergestellt; vgl. auch Ch. J. Sih et al., J.Am.Chem.Soc., Bd. 97 (1975), 857-865.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, z.B. des Hirns, Herzens und der Extremitäten, zur Hemmung der Plättchenaggregation (Thrombozyten-Aggregation), zur Behandlung der Impotentia coeundi und zur Behandlung von allergischen Reaktionen wie Asthma bronchiale und Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen, sowie bei Haarwuchsstörungen eingesetzt werden. Typische Beispiele für Störungen der Hirndurchblutung sind transitorische zerebrale Ischämie, 15 Hörsturz, Schwindelzustände auf der Basis von Durchblutungsstörungen und ischämischer Schlaganfall. Typische Beispiele für Störungen der Herzdurchblutung sind Angina pectoris und Herzinfarkt. Typische Beispiele für Störungen der Durchblutung der Extremitäten sind periphere arterielle Durchblutungsstörungen bei Arteriosklerose, M. Raynaud und Raynaud-Syndrom.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung gastrointestinaler Ulcera und Hautulcerationen benutzt werden. Typische Beispiele für gastrointestinale Ulcera sind Ulcus ventriculi, 20 Ulcus duodeni und Colitis ulcerosa (Morbus Crohn). Ein typisches Beispiel für Hautulcerationen ist ulcus cruris. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I haben eine zytoprotektive Wirkung. Zellen werden gegenüber Noxen widerstandsfähiger.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch zur Behandlung von Hämatomen, insbesondere oberflächlich liegenden Hämatomen eingesetzt werden. 25

Neben der transkutanen kommen für die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die intravenöse oder intraarterielle sowie die inhalative Applikation jeweils auch in Liposomen in Betracht.

Die Herstellung von Arzneimitteln erfolgt nach üblichen Methoden. Zur Herstellung von Arzneimitteln zur transkutanen Applikation können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in eine Gelgrundlage, Salben- 30 grundlage bzw. flüssige Grundlage ohne oder mit verschiedenen Lösungsvermittlern sowie Stabilisatoren eingebracht werden. Als Verpackung werden Sprays, Tuben, Ampullen sowie Einzelportionen verwendet. Nach dem Auftragen auf die Haut oder mit zusätzlichem Okklusionsverband wird der Wirkstoff resorbiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch mit oder ohne Stabilisatoren sowie Lösungsvermittler auf ein Pflaster aufgebracht und als solches appliziert werden.

35 Die Umwandlung des Äthylesters zu PGE1 im menschlichen Organismus wurde wie folgt nachgewiesen. Isotopen-markierter PGE1-Äthylester wurde wie vorstehend beschrieben aufgetragen. Die isotopen-markierten Urinmetabolite wurden mit Hilfe von HPLC aufgetrennt und mit der Retentionszeit des Hauptmetaboliten von PGE1 7 $\alpha$ -Hydroxy-5,11-diketo-tetranorprosta-1,20-dionsäure verglichen. Es zeigte sich, daß der Hauptmetabolit nach Gabe des PGE1-Äthylesters mit dem Hauptmetaboliten nach Gabe von PGE1 40 identisch ist. Damit ist erwiesen, daß der PGE1-Äthylester Prodrug von PGE1 ist.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

45

#### Beispiel 1

50

Herstellung von Prostaglandin E1-äthylester

500 $\mu$ g PGE1 (1,31  $\mu$ Mol) in 500  $\mu$ l Äthanol werden mit einem Überschuß Diazoäthan in Diäthyläther (17 mg/ml; 0,3 mMol) in der Kälte unter Rühren versetzt. Danach läßt man das Reaktionsgemisch unter 55 Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und rührt anschließend noch 30 Minuten. Überschüssiges Diazoäthan sowie das Äthanol werden unter Stickstoff als Schutzgas bei Raumtemperatur entfernt. Der erhaltene

Ester wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (z.B. RP 18) gereinigt.

In analoger Weise werden 500 µg 6-Keto-PGE1 in 500 µl Äthanol mit einem Überschuß Diazoäthan in Diäthyläther umgesetzt und aufgearbeitet. Der Ester wird durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (RP 18) gereinigt.

5

## Beispiel 2

250 µg Prostaglandin E1-äthylester in 250 µl Äthanol wurden zusammen mit isotopen-markiertem PGE1 Äthylester in 2 g einer Gelgrundlage der nachstehend angegebenen Zusammensetzung eingearbeitet. Das Gel wurde am Oberarm aufgetragen und 1 Minute einmassiert. Die Auftragsfläche wurde mit einer Kunststoff-Folie überlappend abgedeckt.

Zu einem 1 Woche später liegenden Zeitpunkt wurden 250 µg Prostaglandin E1 in 250 µl Äthanol zusammen mit isotopen-markiertem PGE1 in 2 g Gelgrundlage der nachstehend angegebenen Zusammensetzung eingebracht und ebenfalls am Oberarm aufgetragen und 1 Minute einmassiert. Die Messung der resorbierten Menge erfolgte durch Bestimmung der isotopen-markierten Prostaglandin-Metabolite im Urin. Hierzu wurde ab Applikationsbeginn der Urin quantitativ portioniert gesammelt. Die Kunststoff-Folie wurde nach 4 Stunden entfernt und das restliche Gel abgewischt. Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, war die Resorption von PGE1-Äthylester (23%) gegenüber PGE1 (ca. 4%) deutlich verbessert.

Die Gelgrundlage wurde nach folgender Rezeptur hergestellt:

Isopropanol 40,0 g  
Diisopropyladipat 0,5 g  
Carbopol 940 2,0 g  
Trometamol 1,91 g  
Gereinigtes Wasser ad 100,0 g  
Isopropanol kann auch durch Äthanol ersetzt werden.

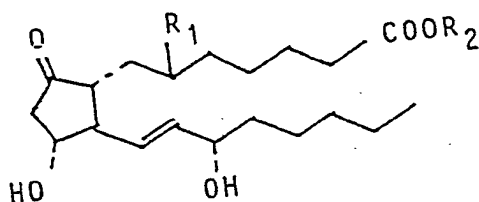
Wasser, Alkohol und Diisopropyladipat werden miteinander gemischt, das Carbopol wird in dieser Mischung dispergiert und quellen gelassen. Das Gel wird mit der wäßrigen Trometamol-Lösung neutralisiert.

30

## Ansprüche

1. Prostaglandin E1-Derivate der allgemeinen Formel I

35



(I)

40

in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2</sub> einen C<sub>1-4</sub>-Alkylrest bedeutet, als pharmakologische Wirkstoffe.

2. Prostaglandin E1-Derivate nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine Äthylgruppe bedeutet.

3. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von Durchblutungsstörungen.

4. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung der Impotentia coeundi.

5. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Hemmung der Plättchenaggregation.

6. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von Asthma bronchiale.

7. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von gastrointestinalen Ulcera und Hautulcerationen.

8. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von Hämatomen.

9. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von Haarwuchsstörungen.

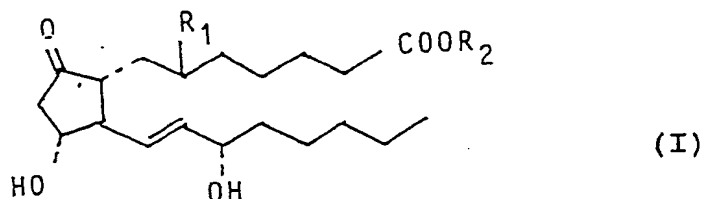
10. Prostaglandin E1-Derivate nach einem der Ansprüche 1 und 2 zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation eines Organs.

11. Arzneimittel, enthaltend ein Prostaglandin E1-Derivat nach einem der Ansprüche 1 und 2.

12. Verwendung von Prostaglandin E1-Derivaten der allgemeinen Formel I

5

10



15 in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder ein Carbonylsauerstoffatom bedeutet und  $R_2$  einen  $C_{1-4}$ -Alkylrest darstellt zur Herstellung eines Arzneimittels zur transkutanen Applikation.

13. Ausführungsform nach Anspruch 12, wobei  $R_2$  die Äthylgruppe bedeutet.

14. Ausführungsform nach Anspruch 12 oder 13, wobei das Arzneimittel zur Behandlung einer der in den Ansprüchen 3 bis 10 aufgeführten Erkrankungen bestimmt ist.

20 15. Verfahren zur Herstellung eines ein Prostaglandin E1-Derivat der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder ein Carbonylsauerstoffatom bedeutet und  $R_2$  einen  $C_{1-4}$ -Alkylrest darstellt, enthaltenden Arzneimittels zur transkutanen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Prostaglandin E1-Derivat der allgemeinen Formel I mit einem zur transkutanen Applikation geeigneten Träger- oder Hilfsstoff verbindet.

25

30

35

40

45

50

55

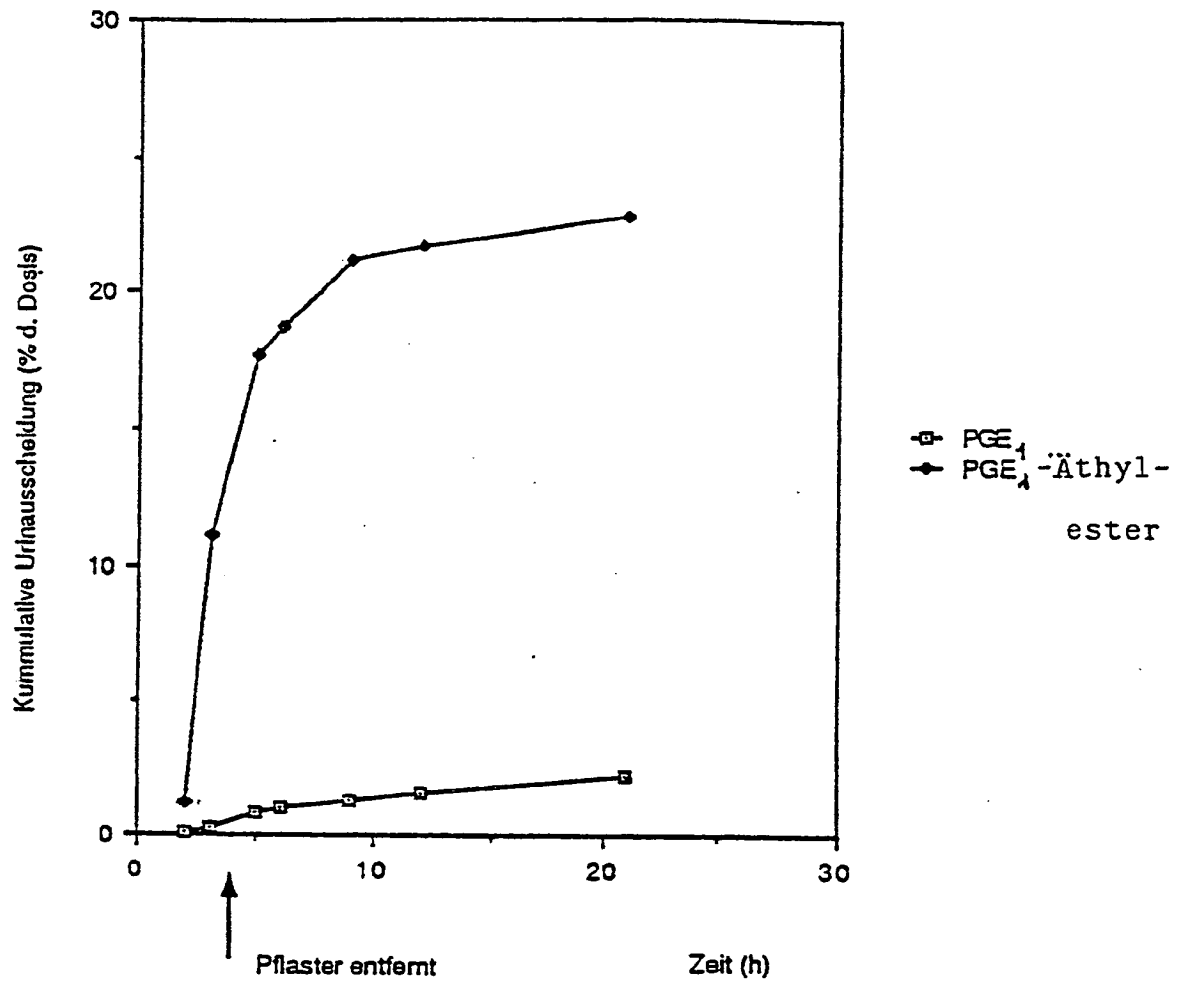


Fig. 1

BEST AVAILABLE COPY



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 88 10 2189

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	US-A-3 735 005 (H. SHIO) * Ansprüche *	1,2,3, 5,8,11	C 07 C 177/00 A 61 K 31/557
X	EP-A-0 132 027 (TAISHO PHARMA- CEUTICAL CORP.) * Ansprüche; Seite 1, Zeilen 4-9 *	1-15	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 95, Nr. 25, 21. Dezember 1981, Seite 74, Zusammenfassung Nr. 215404g; Columbus, Ohio, US B. SCHOELKENS et al.: "Cardiovascu- lar and antiplatelet activities of 6-keto PGE <sub>1</sub> and 6-keto-PGA <sub>1</sub> analogs" & PROSTAGLANDINS THROMBOXANES, PROC. INT. SYMP. PROSTAGLANDINS THROMBOXANES CARDIOVASC. SYST., 3rd, 1980 (pub. 1981) * Zusammenfassung *	1,3,5, 11,14	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) A 61 K
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 72, Nr. 13, 30 März 1970, Seite 306, Zusammenfassung Nr. 70628w; Columbus, Ohio, US & ZA-A-69 00 272 (MAY AND BAKER LTD.) 26-06-1969 * Zusammenfassung *	1,2,6, 11	
P,X	EP-A-0 225 044 (ORTHO PHARMACEU- TICAL) * Ansprüche *	1,2,7, 11,12- 15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für die Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 27-06-1988	Prüfer BERTE
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503 03/82

BEST AVAILABLE COPY



## GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden.
- nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

## X MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche 1-2, 11-13, 15: PGE<sub>1</sub>-Derivate der allgemeinen Formel I und ihre transkutanen Applikation
2. Ansprüche 3, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von Durblutungsstörungen.
3. Ansprüche 4, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung der Impotentia coeundi.
4. Ansprüche 5, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung der Plättchenaggregation.
5. Ansprüche 6, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von Asthma bronchiale.
6. Ansprüche 7, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von gastrointestinalen Ulcera und Hautulcerationen.
7. Ansprüche 8, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von Hämatomen.
8. Ansprüche 9, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von Haarwuchsstörungen.
9. Ansprüche 10, 14: PGE<sub>1</sub>-Derivate für Behandlung von Abstossungsreaktionen.

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind.
- nämlich Patentansprüche:
- ☒ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.
- nämlich Patentansprüche: 1-2, 11-13, 15